

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Duloxgamma przeznaczone do publicznej wiadomości**

### ***VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby***

Duloksetyna stosowana jest w leczeniu u pacjentów dorosłych następujących chorób:

- duże zaburzenia depresyjne;
- ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej (uszkodzenie nerwów w kończynach występujące u pacjentów z cukrzycą);
- zaburzenia lękowe uogólnione (długotrwały lęk lub niepokój dotyczące spraw codziennych).

Lek dostępny jest wyłącznie na receptę.

Szacuje się, że od daty pierwszej rejestracji w 2004 roku do 31 lipca 2014 roku lek zawierający duloksetynę przyjmowało około 53 miliony pacjentów rocznie na całym świecie.

### ***VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia***

Duże zaburzenia depresyjne. Duloksetyna oceniana była w programie badań klinicznych obejmujących 3 158 pacjentów (1 285 pacjento-lat ekspozycji) spełniających kryteria dużej depresji wg DSM-IV. Skuteczność duloksetyny w zalecanej dawce 60 mg raz na dobę, wykazano we wszystkich trzech przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach podawano ustaloną dawkę dorosłym pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych. Ogólnie skuteczność duloksetyny w dawkach dobowych 60-120 mg wykazano łącznie w pięciu z siedmiu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach podawano ustaloną dawkę leku pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużego zaburzenia depresyjnego.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Duloksetynę porównywano z placebo w dwóch 12-tygodniowych badaniach z udziałem 809 dorosłych pacjentów z cukrzycą. Głównym kryterium oceny skuteczności była zmiana w nasileniu bólu w przeciągu tygodnia.

Duloksetyna wykazała większą skuteczność w redukowaniu bólu niż placebo. W obu badaniach zaobserwowano zmniejszenie bólu od pierwszego tygodnia leczenia przez okres do 12 tygodni.

Zaburzenia lękowe uogólnione. Duloksetynę porównywano z placebo w pięciu badaniach z udziałem łącznie 2 337 pacjentów. W czterech badaniach oceniano leczenie choroby, sprawdzając zmniejszenie objawów po 9-10 tygodniach. W piątym badaniu oceniano, ile czasu upływa do nawrotu objawów u 429 pacjentów, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie duloksetyną.

Duloksetyna wykazała również większą skuteczność niż placebo w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych oraz w zapobieganiu ich nawrotom.

### ***VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia***

Nie zaleca się dostosowania dawki u osób starszych jedynie ze względu na wiek. Jednak, tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u osób starszych, szczególnie stosując dawkę 120 mg duloksetyny na dobę u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi lub uogólnionymi zaburzeniami lękowymi, ponieważ dla tej dawki istnieją ograniczone dane.

#### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

##### Istotne znane czynniki ryzyka

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Zaburzenia wątroby	Podczas stosowania duloksetyny zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym poważne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>10-krotne przekroczenie normy), zapalenie wątroby, które może powodować ból brzucha oraz zażółcenie skóry lub białek oczu, niewydolność wątroby, zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczkę). Nie badano farmakokinetyki duloksetyny i jej metabolitów u pacjentów z łagodną lub ciężką niewydolnością wątroby.	Nie należy stosować duloksetyny u pacjentów z chorobą wątroby powodującą niewydolność wątroby. U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą powodować uszkodzenie wątroby, duloksetynę należy stosować zachowując szczególną ostrożność.
Zachowania samobójcze	Podczas stosowania duloksetyny lub wkrótce po zakończeniu leczenia, zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania poprawy.	Należy dokładnie obserwować pacjentów, szczególnie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, podczas leczenia duloksetyną, zwłaszcza na początku leczenia i po zmianie dawkowania. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o konieczności obserwowania pod kątem pogorszenia objawów i zmian w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza, jeśli takie zmiany wystąpią.
Hiperglikemia	Duloxgamma zawiera laktozę.	Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.
Zespół Stevensa-Johnsona	Zespół Stevensa-Johnsona wymieniany jest wśród działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach postmarketingowych (po wprowadzeniu produktu do lecznictwa).	Jest na liście działań niepożądanych.
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Zgłaszano przypadki krwawienia jak np. krwawe wymioty, krwawe stolce podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny w tym duloksetyny.	Duloksetynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z tendencją do krwawienia oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) produkty lecznicze działające na czynność płytek krwi (np. NLPZ lub kwas acetylosalicylowy)
Zespół serotoninowy	Tak jak w przypadku innych leków serotonergicznym, zespół serotoninowy, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, może	Jednoczesne stosowanie duloksetyny z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane.

	wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotoninerгіcznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwyту zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywnych inhibitorów wychwyту zwrotnego noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych jak klomipramina lub amitryptylina, inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) jak moklobemid lub linezolid, ziela dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ) lub tryptanów, tramadolu, petydyny i tryptofanu.	
--	---	--

#### Istotne potencjalne czynniki ryzyka

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo (w tym powód, dla którego jest to uważane za potencjalny czynnik ryzyka)</b>
Zdarzenia sercowo-naczyniowe włączając te, które występują podczas jednoczesnego stosowania NLPZ (w tym zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i udar).	Podczas stosowania duloksetyny zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.
Krwawienia z górnego odcinka układu żołądkowo-jelitowego podczas jednoczesnego stosowania NLPZ.	Potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawienia związanego z farmakodynamiczną interakcją duloksetyny z lekami, które rozrzedzają krew lub zapobiegają powstawaniu zakrzepów (doustne leki przeciwwzakrzepowe lub leki przeciwplatekcyjne).
Niewydolność nerek	Zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu występuje u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

#### Brakujące informacje

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo</b>
<u>Charakterystyka bezpieczeństwa i tolerancji duloksetyny u dzieci i młodzieży poprzednio uznane były za brakujące.</u>	Duloksetyna nie była badana u pacjentów poniżej 7 lat.  Dwa równoległe, randomizowane podwójną ślełą próbą badania przeprowadzono wśród 800 pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi w wieku 7-17 lat. Odnotowano więcej przypadków zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych (głównie nudności) wśród pacjentów przyjmujących duloksetynę w porównaniu z grupą przyjmującą fluoksetynę. Podczas 10 tygodniowej ostrej fazy leczenia zgłaszano przypadki zachowań samobójczych.  Przeprowadzono randomizowane kontrolowane placebo badanie z

	<p>zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem 272 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę i w grupie otrzymującej placebo w okresie 10 tygodniowej ostrej fazy leczenia. U dwóch pacjentów, którzy zostali przeniesieni z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę po zakończeniu ostrej fazy, obserwowano zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny w fazie przedłużenia leczenia. Nie ustalono wniosku dotyczącego całkowitego stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie wiekowej.</p> <p>EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego duloksetynę we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz zaburzeń lękowych uogólnionych.</p> <p>Nie należy stosować duloksetyny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych z uwagi na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.</p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania duloksetyny w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych u dzieci i młodzieży w wieku 7-17 lat.</p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność duloksetyny w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej nie były badane. Brak dostępnych danych.</p>
<p><u>Prospektywne dane dotyczące potencjalnego ryzyka ekspozycji na duloksetynę w okresie ciąży.</u></p>	<p>Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku, gdy poziom narażenia organizmu na duloksetynę był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna (podanie maksymalnej dawki).</p> <p>Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Chociaż brak badań oceniających związek PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI), nie można wykluczyć ryzyka jego wystąpienia podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę związany z tym mechanizm działania (zahamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).</p>
<p>Charakterystyka zastosowania leku we wskazaniach innych od zatwierdzonych oraz u grup pacjentów, dla których lek nie jest przeznaczony.</p>	<p>Wyniki leczenia duloksetyną w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (<math>\geq 65</math> lat) z depresją były szczególnie oceniane w badaniu. Tolerancja duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych osób. Jednakże, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej. Skuteczność duloksetyny stosowanej w dawce od 30 do 120 mg</p>

	(zmienna dawka) raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi oceniano w badaniu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w dawkach od 30 do 120 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi były podobne do tych obserwowanych w badaniach z udziałem młodszych dorosłych pacjentów. Jednak, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania tej dawki u pacjentów z tej grupy wiekowej.
<u>Bezpieczeństwo duloksetyny u pacjentów w wieku ≥ 75 lat z jednoczesnym stosowaniem NLPZ.</u>	Wspólna baza danych dotycząca bezpieczeństwa duloksetyny (wszystkie badane stany chorobowe) zawiera opisy badań klinicznych wśród 1883 pacjentów starszych (≥ 65 lat) oraz 7,4 mln przypadków pacjentów starszych w opisanych badaniach postmarketingowych. Za wyjątkiem spadku stężenia sodu w organizmie (hiponatremia), u osób starszych stosujących duloksetynę nie zaobserwowano większego niż u pacjentów młodszych współczynnika działań niepożądanych. Prezentowane dane popierają również wniosek, że u osób starszych przyjmujących NLPZ w skojarzeniu z duloksetyną występuje podobny profil ryzyka jak u osób stosujących jedynie duloksetynę. (EMA/285264/2012)
<u>Dane dotyczące długookresowego bezpieczeństwa u pacjentów z przewlekłym bólem.</u>	-

#### **VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Wszystkie leki posiadają swoją charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) dostarczającą lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom ochrony zdrowia szczegółowe informacje o stosowaniu tego leku, zagrożeniach i zaleceniach dla ich zminimalizowania. Skrócona wersja tego dokumentu w języku niefachowym jest przedstawiona w postaci ulotki dołączanej do opakowania. Środki opisane w tych dokumentach zwane są rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka.

Lek ten nie wymaga żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Obawy dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Komentarz</b>
001	05.08.2014	Nie dotyczy	Nowe RMP
002	14.03.2015	Nie dotyczy	Uaktualnienie